

## Alternative nel trattamento della sintomatologia climaterica: efficacia del tibolone vs fitoestrogeni

S. CARUSO, C. FALDUZZI, B. VENTURA, C. RUBINO, S. POLIZZI, L. FERRARA, S. DI LEO, S. GRASSO, A. CIANCI

**RIASSUNTO:** Alternative nel trattamento della sintomatologia climaterica: efficacia del tibolone vs fitoestrogeni.

S. CARUSO, C. FALDUZZI, B. VENTURA, C. RUBINO, S. POLIZZI, L. FERRARA, S. DI LEO, S. GRASSO, A. CIANCI

**Introduzione.** La menopausa è caratterizzata da un ipoestrogenismo responsabile della classica sintomatologia climaterica. Le più precoci manifestazioni sono la sintomatologia vasomotoria, i disturbi psico-neurologici e la modificazione del trofismo cutaneo e mucoso. La terapia ormonale con Estro-Progestinici (EP) induce un miglioramento del quadro clinico menopausale ma non è scevra da controindicazioni, rischi ed effetti collaterali. Scopo di tale studio è indagare sull'efficacia di preparazioni con un miglior profilo di sicurezza e tollerabilità quali il tibolone e i fitoestrogeni.

**Pazienti e metodi.** Ventiquattro donne in menopausa di età compresa tra 45 e 58 anni (età media  $52,2 \pm 3,2$  anni) sono state suddivise in due gruppi. Gruppo A: 10 donne trattate con una preparazione di fitoestrogeni (Glycine max 150 mg equivalente a isoflavoni di soia 60 mg/die: Estromineral®); Gruppo B: 14 donne trattate con tibolone (2,5 mg/die: Livial®).

Al reclutamento e dopo 6 mesi alle donne è stato somministrato un questionario per la quantificazione della sintomatologia climaterica composto da quattro item: vampate di calore, sudorazioni notturne, secchezza vaginale e calo della libido. Per ogni item sono state chiamate a fornire un punteggio da 0 a 4 in base all'intensità percepita di ciascun sintomo.

**Risultati.** Dopo 6 mesi di terapia le pazienti di entrambi i gruppi hanno mostrato una significativa ( $P < 0,01$ ) riduzione dell'intensità dei sintomi considerati, con una percentuale di miglioramento sovrapponibile.

**Conclusioni.** Entrambi i trattamenti sono risultati efficaci sulla sintomatologia climaterica, mostrando riduzioni dell'intensità delle sudorazioni notturne soprattutto nel gruppo trattato con fitoestrogeni e del calo della libido in quello trattato con tibolone.

**SUMMARY:** Alternative therapies in the treatment of climacteric symptoms: efficacy of tibolone vs phytoestrogens.

S. CARUSO, C. FALDUZZI, B. VENTURA, C. RUBINO, S. POLIZZI, L. FERRARA, S. DI LEO, S. GRASSO, A. CIANCI

**Introduction.** Menopause is characterized by hypoestrogenism responsible for classical climacteric symptoms. The earliest manifestations are vasomotor symptoms, psycho-neurological disorders and modifications of trophic skin and mucous membranes. Hormone therapy with estrogen-progestogen (EP) induces an improvement of the menopausal symptoms, however is not without drawbacks, risks and side effects. The purpose of this study is to investigate the efficacy of preparations with a better safety profile and tolerability such as phytoestrogens and Tibolone.

**Patients and methods.** 24 postmenopausal women aged between 45 and 58 years (mean age  $52.2 \pm 3.2$  years) were divided into two groups. Group A: 10 women treated with a preparation of phytoestrogens (Glycine max 150mg equivalent to 60mg/day of soy isoflavones: Estromineral®); Group B: 14 women treated with Tibolone (2.5mg/day: Livial®).

At recruitment and after 6 months the women were subjected to a questionnaire for the quantification of climacteric symptoms regarding four items: hot flashes, night sweats, vaginal dryness and decreased libido. For each item were asked to give a score from 0 to 4 based on perceived intensity of each symptom.

**Results.** After 6 months of therapy the patients in both groups showed a significant ( $P < 0.01$ ) decrease in intensity of symptoms.

**Conclusions.** Both treatments were effective on climacteric symptoms, and showed reductions in the intensity of night sweats in particular in the group treated with phytoestrogens and loss of libido, in particular in the group treated with tibolone.

**KEY WORDS:** Menopausa - Ipoestrogenismo - Fitoestrogeni - Tibolone.  
Menopause - Hypoestrogenism - Phytoestrogens - Tibolone.

## Introduzione

In menopausa l'ipoestrogenismo secondario all'atresia follicolare causa alterazioni biologiche con ripercussioni a breve e lungo termine, sintomi e segni caratteristici, nonché conseguenze psicologiche, sessuali e relazionali (1). Le manifestazioni più precoci sono rappresentate dai sintomi vasomotori, dai disturbi psico-neurologici e dalle alterazioni trofiche cutanee e mucose.

Gli estrogeni sono considerati fattori neuroplastici e psicoplastici (2); lo stato di ipogonadismo ipergonadotropo delle donne in postmenopausa provoca variazioni della risposta adattativa del sistema nervoso centrale (SNC) con alterazioni della sintesi e del rilascio dei neurotrasmettitori, della plasticità di membrana, delle connessioni sinaptiche. A livello ipotalamico le ridotte concentrazioni di estrogeni causano una diminuzione della concentrazione di endorfine ed un aumentato rilascio di noradrenalina e serotonina, neurotrasmettitori questi che riducono il *set-point* del centro termoregolatore (3) con conseguente maggiore facilità a produrre e disperdere calore (4). Questo si traduce nelle "vampate di calore" e nelle "sudorazioni notturne".

Anche il sistema limbico è coinvolto con disturbi del benessere psico-fisico comprendenti anche i disordini della sfera sessuale fino alla *Female Sexual Dysfunction* (FSD). Infatti, la carenza di ormoni sessuali in età post-menopausale può alterare la risposta sessuale, riducendo sia l'eccitazione sia la risposta orgasmica. A livello del SNC (*central arousal*) la carenza estrogenica e, soprattutto, androgenica può ridurre l'attività dei centri che attivano la risposta sessuale e può, inoltre, creare o precipitare disturbi dell'affettività, quali ansia e depressione, e/o disturbi del sonno che riducono la disponibilità biologica e psichica all'eccitamento. A livello genitale (*genital arousal*), la carenza estrogenica e androgenica risulta determinante nel provocare secchezza vaginale e difficoltà orgasmica, i disturbi più frequentemente portati in consultazione (5). Infatti, durante la menopausa si realizza un graduale assottigliamento delle mucose vaginale, uretrale e vescicale con la comparsa di sintomi quali secchezza, prurito, bruciore e dispareunia.

La terapia ormonale sostitutiva con estroprogestinici (EP) ha dimostrato di essere efficace nel trattamento della sintomatologia vasomotoria anche moderata-grave (6) e in vari *trials* la sua somministrazione ha portato ad un netto miglioramento della sintomatologia genito-urinaria (7) e della funzione sessuale (8). Tuttavia, essa risulta essere correlata ad un'alta incidenza di effetti collaterali, a controindicazioni e ad un maggior rischio cardiovascolare (9) che hanno portato alla ricerca di terapie alternative. Tra queste un

ruolo sempre più preponderante stanno assumendo sostanze naturali quali i fitoestrogeni (isoflavoni di soia) con azione simil-estrogenica. I fitoestrogeni hanno un maggior profilo di sicurezza in quanto dotati di maggiore affinità per il recettore estrogenico  $\beta$  (ER- $\beta$ ), più rappresentato nelle cellule dell'apparato urinario, intestinale, osseo e nelle cellule endoteliali, rispetto al recettore estrogenico  $\alpha$  (ER- $\alpha$ ) maggiormente distribuito nel tessuto riproduttivo dell'endometrio, utero e ovaio; tali effetti sono definiti "intelligenti" poiché in grado di stimolare solo i recettori degli organi "non a rischio" e inibire, invece, quelli che, se stimolati, con il tempo potrebbero causare degenerazione neoplastica della cellula (10).

Altra sostanza proposta come terapia ormonale sostitutiva non convenzionale è il tibolone, uno steroide tessuto-specifico capace di esercitare effetti estrogenici, progestinici ed androgenici in funzione del tessuto con cui interagisce e della modalità d'interazione. Il tibolone esercita effetti estrogenici pieni a livello di SNC, tessuto epiteliale e osseo ma grazie al metabolita ad attività progestinica e alla regolazione di enzimi come la solfatasi non stimola la proliferazione delle cellule endometriali e della mammella; per tale motivo risulta essere dotato di una maggiore tollerabilità e *compliance* rispetto agli EP (11).

Lo scopo del nostro studio è stato quello di indagare sul potenziale terapeutico del tibolone e dei fitoestrogeni sulla sintomatologia vasomotoria, la secchezza vaginale e la sfera sessuale delle nostre pazienti.

## Pazienti e metodi

Il nostro studio è basato su un disegno sperimentale controllato, randomizzato, prospettico, per gruppi paralleli costituito da 24 donne di età compresa tra 45 e 58 anni in post-menopausa suddivise in due gruppi. Entrambi i gruppi mostrano una età media alla menopausa di 50,1 anni. Gruppo A: 10 donne trattate con una preparazione di fitoestrogeni (Glycine max 150 mg, equivalente a isoflavoni di soia 60 mg/die: Estromineral<sup>®</sup>) con età media di 54,7 $\pm$ 4,8 anni; Gruppo B: 14 donne trattate con tibolone (2,5 mg/die: Livial<sup>®</sup>) con età media di 52,2 $\pm$ 3,2 anni.

Sono state incluse nello studio le donne in menopausa da meno di 4 anni. Sono state escluse le donne in trattamento attuale o nei 6 mesi precedenti con EP, pazienti con anamnesi positiva per pregressa o attuale patologia mammaria documentata con mammografia eseguita nell'ultimo anno, presenza di sanguinamento uterino anomalo, spessore dell'endometrio >4 mm, formazioni polipoidi o iperplasia dell'endometrio accertate all'esame istologico, masse annessiali pregresse o attuali, patologie epatiche o renali, pregressi eventi

cardiovascolari, pregressa patologia tromboembolica, pregressa patologia oncologica o familiarità positiva per tumori ormono-dipendenti.

Al reclutamento e dopo 6 mesi alle donne è stato somministrato un questionario per la quantificazione della sintomatologia climaterica composto da quattro *item*: vampate di calore, sudorazioni notturne, secchezza vaginale e calo della libido. Per ogni *item* sono state chiamate a fornire un punteggio da 0 a 4 in base all'intensità percepita di ciascun sintomo.

## Risultati

Dopo 6 mesi di terapia in entrambi i gruppi si è assistito ad una riduzione significativa dei disturbi percepiti.

Nel Gruppo A il valore medio attribuito è variato per l'*item* "vampate di calore" da  $2,2 \pm 1,7$  a  $1 \pm 0,9$ , con una riduzione del 3,5%; per l'*item* "sudorazioni notturne" da  $2,5 \pm 1,6$  a  $1,4 \pm 1$  (-9,1%); per l'*item* "secchezza vaginale" da  $1,2 \pm 1,1$  a  $0,2 \pm 0,4$  (-5,4%) e per l'*item* "calo della libido" da  $1,2 \pm 1,2$  a 0 (-4,9%). La riduzione a 6 mesi dei disturbi percepiti nel Gruppo A è risultata altamente significativa ( $P < 0,01$ ) (Tab. 1).

Nel Gruppo B i valori medi attribuiti si sono ridotti ad ogni *item*, rispettivamente, da  $3,0 \pm 1$  a  $0,9 \pm 1,1$  per "vampate di calore" (-8,7%), da  $2,9 \pm 1$  a  $0,8 \pm 1$  per "sudorazioni notturne" (-8,4%), da  $2,6 \pm 1,3$  a  $0,8 \pm 1,3$  per "secchezza vaginale" (-15,9%) e da  $2,4 \pm 1,1$  a  $0,4 \pm 0,9$  per "calo della libido" (-2,6%). Anche nel Gruppo B, a 6 mesi, la riduzione dei disturbi percepiti è risultata altamente significativa ( $P < 0,001$ ) soprattutto per l'*item* "calo della libido" ( $P < 0,0001$ ) (Tab. 1).

## Conclusioni

In entrambi i gruppi si è osservata dopo 6 mesi di terapia una riduzione altamente significativa dei disturbi percepiti.

La sintomatologia vasomotoria ha subito un netto miglioramento in entrambi i gruppi, avvalorando l'azione agonista delle due molecole sul recettore estrogenico nel *set-point* termoregolatore ipotalamico. In particolare, il trattamento con isoflavoni ha mostrato un miglioramento delle sudorazioni notturne superiore rispetto al tibolone.

L'azione agonista estrogenica delle due molecole si è manifestata anche sul trofismo della mucosa vaginale, con significativa riduzione della secchezza e dei disturbi ad essa correlati.

Il tibolone ha avuto un impatto favorevole sul calo della libido, con un miglioramento altamente significativo della sfera sessuale della pazienti, riconducibile all'azione androgenica dei suoi metaboliti.

I risultati del nostro studio sono in gran parte conformi con la letteratura scientifica. Gli effetti del trattamento con isoflavoni o con tibolone sono stati quasi del tutto sovrapponibili e sono risultati promettenti in termini di efficacia in alternativa alla terapia con EP.

Il ricorso a queste molecole è subordinato alle esigenze e alla sintomatologia riferite dalla paziente, per cui spetta al ginecologo il compito di rendere la terapia quanto più personalizzata possibile.

Gli isoflavoni ed il tibolone mostrano un ruolo in crescita tra le terapie per i disturbi della menopausa con un rapporto rischio/beneficio favorevole, sfruttabile soprattutto nelle pazienti con sintomatologia climaterica anche in presenza di controindicazioni alla terapia ormonale sostitutiva con estro-progestinici.

TABELLA 1 - VALORI MEDI  $\pm$  DEVIAZIONE STANDARD (DS) DEI PARAMETRI CONSIDERATI. \* =  $P < 0,05$ .

		Vampate		Sudorazioni notturne		Secchezza vaginale		Calo libido	
		media $\pm$ DS	P	media $\pm$ DS	P	media $\pm$ DS	P	media $\pm$ DS	P
Gruppo A	basale	$2,2 \pm 1,7$		$2,5 \pm 1,6$		$1,2 \pm 1,1$		$1,2 \pm 1,2$	
	6 mesi	$1 \pm 0,9$	0,01*	$1,4 \pm 1$	0,01*	$0,2 \pm 0,4$	0,01*	0	0,01*
Gruppo B	basale	$3,0 \pm 1$		$2,9 \pm 1$		$2,6 \pm 1,3$		$2,4 \pm 1,1$	
	6 mesi	$0,9 \pm 1,1$	0,001*	$0,8 \pm 1$	0,001*	$0,8 \pm 1,3$	0,001*	$0,4 \pm 0,9$	0,0001*

## Bibliografia

1. Graziottin A, Giovannini N. Menopausa e fisiopatologia della funzione sessuale nella donna, GIMSeR 2006;13:10-18.
  2. Birge SJ. The role of estrogen deficiency, in the aging of the central nervous system. In Lobo R.A "Treatment of postmenopausal women; basic and clinical aspects. New York, Raven Press 1994:153-157.
  3. Freedman RR, Krell W. Reduced thermoregulatory null zone in postmenopausal women with hot flashes. Am J Obstet Gynecol 1999;181:66-70.
  4. Freedman RR, Subramanian M. Effects of symptomatic status and the menstrual cycle on hot flash-related thermoregulatory parameters. Menopause 2005;12:156-159.
  5. Gracia CR, Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Mogul M. Hormones and sexuality during transition to menopause – Obstet Gynecol 2007;109:831-840.
  6. North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. Menopause: The Journal of The North American Menopause Society 2010. 17(2):242-255.
  7. Musacchio MC, Morgante G, Santarsiere G., Petraglia F, De Leo V. Terapia ormonale sostitutiva e disturbi urogenitali in menopausa. ATTI della Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia - Vol. LXXXI.
  8. Nappi RE, Polatti F. The Use of Estrogen Therapy in Women's Sexual Functioning, The Journal of Sexual Medicine, marzo 2009. 6(2):603-616.
  9. Grady D, Applegate W, Bush TL, et al. Heart and estrogen/progestin replacement study (HERS): design, methods and baseline characteristics. Controlled Clinical Trials 1998;19:314-335.
  10. Cassidy A. Potential tissue selectivity of dietary phytoestrogens and estrogens. Current Opinion in Lipidology, February 1999. 10(1):47-52.
  11. Kloosterboer HJ. Tibolone: a steroid with a tissue-specific mode of action. J. Steroid Biochem Mol Biol 2001;76:231-238.
-